



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07F 9/6568, 15/00, C07C 51/36, C07B 53/00, C07C 57/00 // C07M 7:00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/20202 (43) Date de publication internationale: 4 juillet 1996 (04.07.96)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01716

(22) Date de dépôt international: 22 décembre 1995 (22.12.95)

(30) Données relatives à la priorité:

94/15757	28 décembre 1994 (28.12.94)	FR
95/06286	29 mai 1995 (29.05.95)	FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC CHIMIE [FR/FR]; 25, quai Paul-Doumer, F-92408 Courbevoie Cédex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MATHEY, François [FR/FR]; 9, boulevard Morland, F-75004 Paris (FR). ROBIN, Frédéric [FR/FR]; 30, rue Périer, F-92120 Montrouge (FR). MERCIER, François [FR/FR]; 5, impasse des Chantiers, F-78000 Versailles (FR). SPAGNOL, Michel [FR/FR]; 99, rue de la Part-Dieu, F-69003 Lyon (FR).

(74) Mandataire: DUTRUC-ROSSET, Marie-Claude; Rhône-Poulenc Chimie, Direction de la Propriété Industrielle, 25, quai Paul-Doumer, F-92408 Courbevoie Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: OPTICALLY ACTIVE DIPHOSPHINES AND METHOD FOR PREPARING SAME BY RESOLUTION OF THE RACEMIC MIXTURE

(54) Titre: DIPHOSPHINES OPTIQUEMENT ACTIVES, LEUR PREPARATION PAR DEDOUBLEMENT DU MELANGE RACEMIQUE

(57) Abstract

Optically active diphosphines and a method for preparing same by resolution of the racemic mixture of said diphosphines into optically active isomers, are disclosed. Novel optically active diphosphines of bis-[1-phospha-2,3-diphenyl-4,5-dimethylnorbornadiene], and a method for the resolution of the racemic mixture of bis-[1-phospha-2,3-diphenyl-4,5-dimethylnorbornadiene], wherein said mixture is reacted with a palladium or platinum complex as the chiral auxiliary in an organic solvent to form diastereoisomeric complexes, and the optically pure complexes are subjected to resolution, are also disclosed. Furthermore, novel optically active metal complexes including said phosphines, and the use thereof in a method for preparing optically active carboxylic acids and/or derivatives thereof, by means of a method for hydrogenating α - β -unsaturated carboxylic acids and/or derivatives thereof, are disclosed.

(57) Abrégé

La présente invention a trait à des diphosphines optiquement actives. Elle vise également leur préparation selon un procédé de dédoublement du mélange racémique desdites phosphines en isomères optiquement actifs. L'invention a pour objet de nouvelles diphosphines optiquement actives de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène] et un procédé de déboulement du mélange racémique de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène] qui consiste à le faire réagir avec un complexe de palladium ou de platine comme auxiliaire chiral, dans un solvant organique formant ainsi des complexes diastéréisomères, puis à dédoubler lesdits complexes optiquement purs. L'invention concerne également de nouveaux complexes métalliques optiquement actifs comprenant lesdites phosphines et leur mise en œuvre dans un procédé de préparation d'acides carboxyliques et/ou dérivés, optiquement actifs, selon un procédé d'hydrogénation d'acides carboxyliques α - β insaturés et/ou dérivés.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DIPHOSPHINES OPTIQUEMENTACTIVES, LEUR PREPARATION
PAR DEDOUBLEMENT DU MELANGE CERAMIQUE.

5

La présente invention a trait à des diphosphines optiquement actives. Elle vise également leur préparation selon un procédé de dédoublement du mélange racémique desdites phosphines en isomères optiquement actifs.

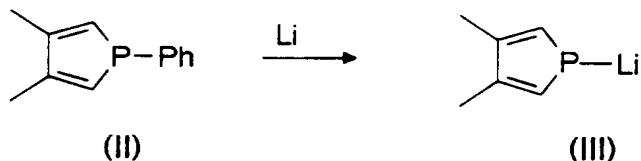
10 Plus précisément, l'invention a pour objet de nouvelles diphosphines optiquement actives de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène] et le procédé de dédoublement du mélange racémique de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène].

15 L'invention concerne également de nouveaux complexes métalliques optiquement actifs comprenant lesdites phosphines et leur mise en oeuvre dans un procédé de préparation d'acides carboxyliques et/ou dérivés, optiquement actifs, selon un procédé d'hydrogénation d'acides carboxyliques α - β insaturés et/ou dérivés.

20 Il a été décrit par F. Mathey et al, dans Bull. Soc. Chim. Fr. 129, pp.1-8 (1992) la préparation d'un mélange de diastéréoisomères de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène].

Le produit de départ de la synthèse de ceux-ci est le 1-phényl-3,4-diméthylphosphole (II) décrit par F. Mathey et al, dans Synthesis, 1983, pp. 983.

25 On commence par réaliser la préparation du 3,3',4,4'-tétraméthyl-1,1'-diphosphole (IV). A cet effet, on fait réagir le 1-phényl-3,4-diméthylphosphole (II) dans le THF, avec du lithium métal suivant la réaction suivante :

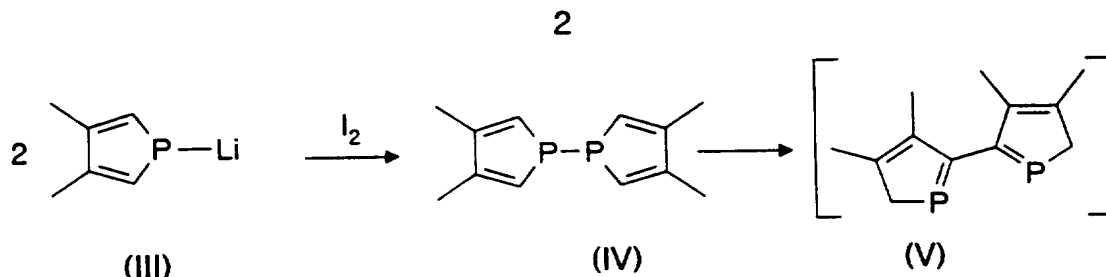


30

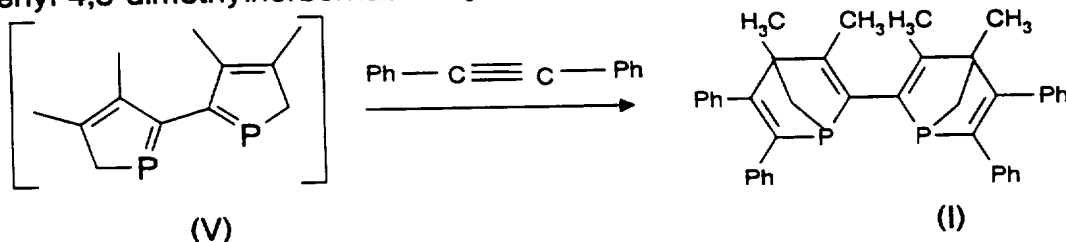
On introduit en fin de réaction du chlorure d'aluminium pour piéger le phényllithium produit au cours de la réaction.

Dans une étape suivante, on réalise la dimérisation de (III) par action du diiode I_2 dans le THF. Pour plus de détails sur la préparation de (IV), on peut se reporter à l'article de F. Mathey et al, Organometallics, 1983, 2, 1234.

35



Par chauffage vers 140°C, le composé (IV) se réarrange en (V) qui réagit avec le diphénylacétylène selon Diels-Adler, pour donner le bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène].



Un mode de réalisation pratique est donné page 6 de la publication F. Mathey et al, dans Bull. Soc. Chim. Fr. 129, pp.1-8 (1992).

Toutefois, les auteurs ont obtenu comme mentionné page 3 colonne droite, lignes 7 et 8, un mélange de deux diastéréoisomères indentifiés postérieurement par la demanderesse comme étant un méso (I m) - RS, SR - et un racémique (I r) - RR, SS - appelés respectivement dans l'article, (13b) et (13a).

La publication mentionne la séparation des deux diastéréoisomères par formation d'un chélate de palladium (II). Pour ce faire, il est décrit la séparation du mélange de diastéréoisomères obtenus, par réaction avec $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ dans le dichloroéthane conduisant à (VI m) et (VI r), la séparation par chromatographie sur silicagel suivie d'une élution, puis d'une décomplexation effectuée par NaCN.

On récupère donc séparément les deux diastéréoisomères, d'une part le méso (I m) et d'autre part le racémique (I r).

Le document de l'état de la technique ne décrit pas la séparation des énantiomères.

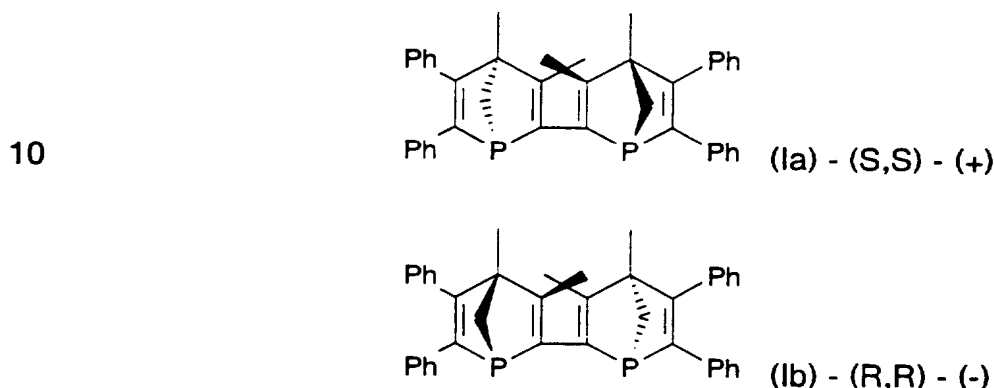
Le problème du dédoublement de deux énantiomères est difficile à résoudre lorsque la chiralité est portée par le phosphore.

Un objectif de la présente invention est de fournir des nouvelles diphosphines optiquement actives, bidentées, chirales sur le phosphore et non racémisables.

Un autre objectif de la présente invention est de mettre à disposition un procédé permettant de les obtenir selon un procédé de dédoublement du mélange racémique de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène].

Enfin, un autre objectif de l'invention est de disposer d'un procédé de
préparation d'acides carboxyliques et/ou dérivés, optiquement actifs, selon un
procédé d'hydrogénation d'acides carboxyliques α - β insaturés et dérivés mettant
en oeuvre des complexes métalliques utilisant comme ligand, la diphosphine
5 optiquement active.

Selon un premier objet de la présente invention, il a été trouvé de nouvelles
diphosphines optiquement actives de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthyl-
norbornadiène] répondant aux formules suivantes :

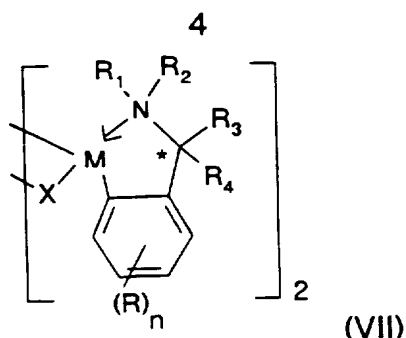


15 Selon un autre objet de l'invention, on effectue le dédoublement du mélange
racémique de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène] selon un
procédé qui consiste à le faire réagir avec un complexe de palladium et/ou de
platine comme auxiliaire chiral, dans un solvant organique formant ainsi des
complexes diastéréoisomères, puis à dédoubler lesdits complexes optiquement
purs.

20 Conformément au procédé de l'invention, on fait appel à un complexe de
palladium. Ce type d'auxiliaire chiral est largement décrit dans la littérature,
notamment par Sei Otsuka et al, dans Journal of the American Chemical Society
93, pp. 4301 (1971).

25 On peut également faire appel à un complexe de platine et l'on peut se
référer plus particulièrement aux travaux de A. C. Cope [Journal of the American
Chemical Society 90, pp. 909 (1968)].

Le complexe chiral mis en oeuvre répond plus particulièrement à la formule
générale (VII) :



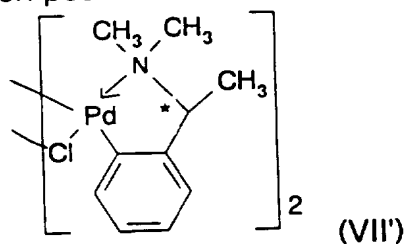
dans ladite formule :

- M représente le palladium et/ou le platine,
- R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle ayant de 3 à 10 atomes de carbone,
- R₃ et R₄ sont différents et au moins l'un des deux représentent un atome d'hydrogène,
- R ayant la signification donnée pour R₁, R₂, R₃ et R₄,
- X représente un atome d'halogène,
- n est un nombre de 0 à 4,
- lorsque n est supérieur à 1, deux radicaux R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique peuvent former entre eux, un cycle ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

Plus préférentiellement, le complexe mis en oeuvre répond à la formule précitée dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, X représente un atome de chlore et n est égal à 0.

Lorsque n est égal à 2, deux radicaux R forment un cycle benzénique.

Comme exemples plus spécifiques de complexes de palladium convenant à la présente invention obtenus indifféremment à partir de (R)-(+)- ou (S)-(-)-N,N-diméthylphényléthylamine, on peut mentionner :



La quantité de complexe des métaux précités exprimée en métal est généralement de 0,5 à 1 atome de métal par atome de phosphore.

On fait appel à un solvant organique qui solubilise tous les réactifs. Le solvant doit être inerte vis-à-vis de la diphosphine.

A titre d'exemples non limitatifs de solvants convenant dans le procédé de l'invention, on peut citer :

- les hydrocarbures aliphatiques et plus particulièrement les paraffines tels que notamment, le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane, l'isooctane, le nonane, le décane, l'undécane, le tétradécane, l'éther de pétrole et le cyclohexane ; les hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, les diéthylbenzènes, les triméthylbenzènes, le cumène, le pseudocumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso[®],

- les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, et l'on peut mentionner : les hydrocarbures perchlorés tels que notamment le trichlorométhane, le tétrachloroéthylène ; les hydrocarbures partiellement chlorés tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le tétrachloroéthane, le trichloroéthylène, le 1-chlorobutane, le 1,2-dichlorobutane ; le monochlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3-dichlorobenzène, le 1,4-dichlorobenzène ou des mélanges de différents chlorobenzènes,

Parmi tous ces solvants, le benzène et le toluène sont préférés.

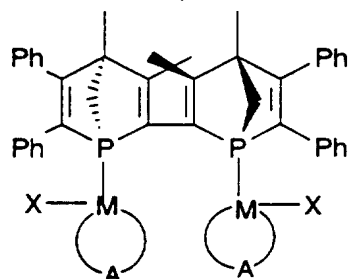
La concentration de la diphosphine dans le solvant réactionnel est de préférence, entre 0,05 et 1 mole/litre et encore plus particulièrement entre 0,05 et 0,2 mole/litre.

La séparation est avantageusement conduite à température ambiante généralement comprise entre 15°C et 25°C.

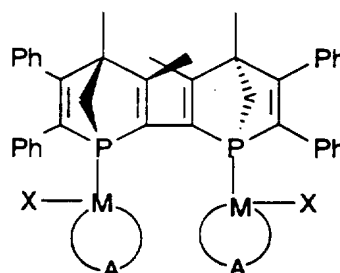
Elle a lieu de préférence sous atmosphère contrôlée de gaz inertes. On peut établir une atmosphère de gaz rares, de préférence l'argon mais il est plus économique de faire appel à l'azote.

On obtient un mélange de complexes de palladium ou platine et de diphosphine correspondant à chaque énantiomère.

Un autre objet de l'invention est le produit intermédiaire à savoir le complexe métallique avec les diphosphines de formule :



(VIII a)



(VIII b)

dans lesdites formules, M représente le palladium ou le platine, X un atome d'halogène, de préférence, le chlore et A symbolise le reste d'un complexe métallique chiral répondant à l'une des formules (VII) et préférentiellement (VII').

Dans une étape suivante, on récupère les deux énantiomères purs.

On concentre par évaporation le solvant puis on effectue la séparation d'une manière connue [A. Bertheillier - Dunod Paris (1972)] par chromatographie liquide sur colonne, avec, de préférence un support en silice.

On élue la colonne avec un mélange de solvants appropriés, de préférence, un mélange toluène/acétate d'éthyle comprenant préférentiellement, 80 % en volume de toluène et 20 % en volume d'acétate d'éthyle.

On récupère les deux énantiomères isolés, purs, sous forme de deux complexes diastéréoisomères ayant les caractéristiques suivantes :

RMN³¹P = $\delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ = 55,9 ppm

RMN³¹P = $\delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ = 53,6 ppm

On récupère les deux énantiomères des diphosphines purs en effectuant la décomplexation.

A cet effet, on utilise notamment un sel de l'acide cyanhydrique, de préférence, un sel alcalin et encore plus préférentiellement le sodium : ledit sel étant mis en solution dans le minimum d'eau nécessaire.

On solubilise les complexes dans un solvant organique tel que, par exemple, le dichlorométhane, puis l'on introduit sous agitation, le sel de l'acide cyanhydrique mis en oeuvre généralement en excès représentant de 2 à 5 moles par atome de métal.

L'opération est également conduite sous atmosphère contrôlée et à température ambiante.

On récupère l'énantiomère dans la phase organique qui est séparée, lavée à l'eau et séchée, par exemple sur sulfate de sodium.

On obtient les deux énantiomères du bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylbornadiène], isolés purs répondant aux formules [(Ia) - (S,S) (+)] et [(Ib) - (R,R) (-)] précitées, dont les caractéristiques sont les suivantes :

RMN³¹P = $\delta(\text{CDCl}_3)$ = - 13,2 ppm - $[\alpha]_D = + 231^\circ$ (c = 1, C₆D₆).

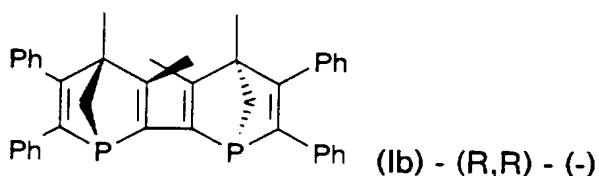
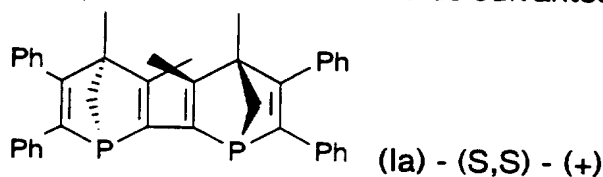
RMN³¹P = $\delta(\text{CDCl}_3)$ = - 13,2 ppm - $[\alpha]_D = - 198^\circ$ (c = 1, C₆D₆)

(avec un $[\alpha]_D$ déterminé pour une concentration de 10 mg/ml et à température ambiante).

Il a également été trouvé et c'est ce qui constitue un autre objet de la présente invention, que les nouvelles diphosphines optiquement actives telles que précitées à l'état de complexes métalliques, pouvaient être utilisées comme catalyseurs d'hydrogénation asymétrique d'acides carboxyliques α - β insaturés et/ou dérivés.

Les diphosphines optiquement actives de formule (Ia) ou (Ib) servent de ligands dans la formation de complexes avec des métaux de transition.

Un objet de l'invention est donc de nouveaux complexes comprenant une diphosphine optiquement active et un métal de transition qui sont caractérisés par le fait que le ligand répond à l'une des formules suivantes :



Comme exemples de métaux de transition capables de former des complexes, on peut citer notamment les métaux tels le rhodium, le ruthénium, le rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine, le palladium.

Parmi les métaux précités, le rhodium, le ruthénium et l'iridium sont préférés.

Des exemples spécifiques desdits complexes de la présente invention sont donnés ci-après, sans caractère limitatif.

Dans lesdites formules, (P*P) représente la diphosphine de formule (Ia) ou (Ib).

Les complexes de rhodium et d'iridium peuvent être représentés par les formules suivantes :



dans lesdites formules :

- (P*P) représente dans la formule (IIa) la diphosphine de formule (Ia) et dans la formule (IIb) la diphosphine de formule (Ib),
- M représente le rhodium ou l'iridium,
- Y représente un ligand anionique coordinant,
- L représente un ligand neutre.

Les complexes préférés de rhodium ou d'iridium répondent à la formule (IIa) ou (IIb) dans laquelle :

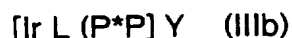
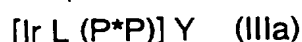
- L représente une oléfine ayant de 2 à 12 atomes de carbone et deux ligands L peuvent être liés entre eux pour former une chaîne hydrocarbonée

polyinsaturée, linéaire ou cyclique ; L représentant de préférence, le 1,5-cyclooctadiène, le norbornadiène, l'éthylène,

- 5 - Y représente un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , SbCl_6^- , BPh_4^- , ClO_4^- , CN^- , CF_3SO_3^- , halogène de préférence, Cl^- ou Br^- , un anion 1,3-dicétonate, alkylcarboxylate, haloalkylcarboxylate avec un radical alkyle inférieure, un anion phénylcarboxylate ou phénolate dont le cycle benzénique peut être substitué par des radicaux alkyle inférieurs et/ou des atomes d'halogène.

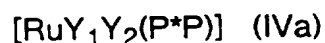
Par radicaux alkyle inférieurs, on entend généralement un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

- 10 D'autres complexes d'iridium peuvent être représentés par les formules :



- 15 dans lesdites formules, (P*P), L et Y ayant les significations données pour les formules (IIa) et (IIb).

Pour ce qui est des complexes de ruthénium, ils répondent préférentiellement aux formules suivantes :



- 20 $[\text{RuY}_1\text{Y}_2(\text{P*P})] \quad (\text{IVb})$

dans lesdites formules :

- (P*P) représente dans la formule (IVa) la diphosphine de formule (Ia) et dans la formule (IVb) la diphosphine de formule (Ib),
 25 - Y_1 et Y_2 , identiques ou différents, représentent de préférence, un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , SbCl_6^- , BPh_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , un atome d'halogène, plus particulièrement, chlore ou brome ou un anion carboxylate, préférentiellement, acétate, trifluoroacétate.

D'autres complexes du ruthénium susceptibles d'être mis en oeuvre dans la procédé de l'invention répondent aux formules ci-après :

- 30 $[\text{RuY}_1\text{Ar(P*P)Y}_2] \quad (\text{IVc})$



dans lesdites formules :

- 35 - (P*P) représente dans la formule (IVc) la diphosphine de formule (Ia) et dans la formule (IVd) la diphosphine de formule (Ib),
 - Ar représente le benzène, le p-méthylisopropylbenzène, l'hexaméthylbenzène,
 - Y_1 représente un atome d'halogène, de préférence, chlore ou brome,

- Y_2 représente un anion de préférence, un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , $SbCl_6^-$, BPh_4^- , ClO_4^- , $CF_3SO_3^-$.

Il est également possible de mettre en oeuvre dans le procédé de l'invention des complexes à base de palladium et de platine.

5 Comme exemples plus spécifiques desdits complexes, on peut mentionner entre autres $PdCl_2(P^*P)$ et $PtCl_2(P^*P)$ dans lesquels (P^*P) représente la diphosphine de formule (Ia) ou (Ib).

Les complexes comprenant la diphosphine précitée et le métal de transition peuvent être préparés selon les procédés connus décrits dans la littérature.

10 Pour la préparation des complexes de ruthénium, on peut se référer notamment à la publication de J.-P. Genêt [Acros Organics Acta, 1, Nr. 1, pp. 1-8 (1994)] et pour les autres complexes, à l'article de Schrock R. et Osborn J.A. [Journal of the American Chemical Society, 93, pp. 2397 (1971)].

15 Ils peuvent être préparés en particulier par réaction de la diphosphine de formule (Ia) ou (Ib) avec le composé de métal de transition, dans un solvant organique approprié.

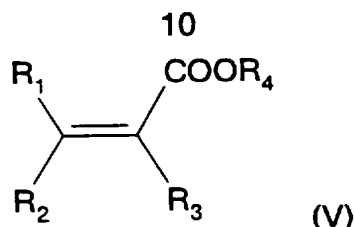
La réaction est conduite à une température comprise entre la température ambiante (de 15 à 25°C) et la température de reflux du solvant réactionnel.

20 Comme exemples de solvants organiques, on peut mentionner entre autres, les hydrocarbures aliphatiques, halogénés ou non et plus particulièrement, l'hexane, l'heptane, l'isooctane, le décane, le benzène, le toluène, le chlorure de méthylène, le chloroforme ; des solvants de type éther ou acétone et notamment le diéthyléther, le tétrahydrofurane, l'acétone, la méthyléthylcétone ; les solvants de type alcool, de préférence, le méthanol ou l'éthanol.

25 Les complexes métalliques selon l'invention, récupérés selon les techniques classiques (filtration ou cristallisation) sont utilisés dans des réactions d'hydrogénation asymétrique de substrats précisés ci-après.

30 Un autre objet de la présente invention est de fournir un procédé de préparation d'un acide carboxylique et/ou dérivé, optiquement actif, procédé qui est caractérisé par le fait que l'on effectue l'hydrogénation asymétrique d'un acide carboxylique α,β -insaturé et/ou de ses dérivés en présence d'une quantité efficace d'un complexe métallique comprenant à titre de ligand, la diphosphine optiquement active de formule (Ia) ou (Ib) et un métal de transition.

35 L'acide carboxylique α,β -insaturé et/ou ses dérivés répond plus particulièrement à la formule (V) :



dans ladite formule (V) :

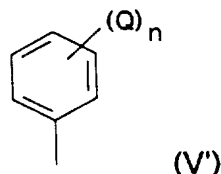
- R₁, R₂, R₃ et R₄, représentent un atome d'hydrogène ou n'importe quel groupe hydrocarboné, dans la mesure où :

- 5 . si R₁ est différent de R₂ et différent d'un atome d'hydrogène alors R₃ peut être n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par \mathcal{R}
- . si R₁ ou R₂ représente un atome d'hydrogène et si R₁ est différent de R₂, alors R₃ est différent d'un atome d'hydrogène et différent de -COOR₄.
- 10 . si R₁ est identique à R₂ et représente n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par \mathcal{R} , alors R₃ est différent de -CH-(\mathcal{R})₂ et différent de -COOR₄,
- l'un des groupes R₁, R₂ et R₃ pouvant représenter un groupe fonctionnel.

15 Les radicaux R₁ à R₄ identiques ou différents représentent un radical hydrocarboné éventuellement substitué ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un radical aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

20 Dans la formule générale (V), R₁ à R₄, identiques ou différents peuvent prendre diverses significations. Différents exemples sont donnés ci-après mais ils ne sont en aucun cas limitatif.

25 Ainsi, les radicaux R₁ à R₄ représentent préférentiellement un radical hydrocarboné aromatique, et notamment benzénique répondant à la formule générale (V') :



dans ladite formule (V') :

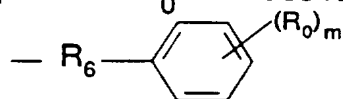
- n est un nombre entier de 0 à 5, de préférence de 0 à 3,
- Q représente R₀, l'un des groupes ou fonctions suivantes :
- 30 . un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,

- 5 . un radical alcényle linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
 . un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy,
 . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
 . un radical de formule :

- 10 -R₅-OH
 -R₅-COOR₇
 -R₅-CHO
 -R₅-NO₂
 -R₅-CN
 -R₅-(NR₇)₂
 -R₅-CO-(NR₇)₂
 15 -R₅-SH
 -R₅-X
 -R₅-CF₃

20 dans lesdites formules, R₅ représente un lien valentiel ou un radical hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; X symbolise un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, de brome ou de fluor.

- 25 - Q représente R₀['], l'un des radicaux plus complexes suivants :



dans lequel :

- m est un nombre entier de 0 à 5, de préférence de 0 à 3,
 . R₀ ayant la signification donnée précédemment,
 . R₆ représente un lien valentiel ; un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ou l'un des groupes suivants dénommés Z :
 -O- ; -CO- ; COO- ; -NR₇- ; -CO-NR₇- ; -S- ; -SO₂- ; -NR₇-CO-;
 35 dans lesdites formules R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence, un radical méthyle ou éthyle.

Lorsque n est supérieur à 1, les radicaux Q peuvent être identiques ou différents et 2 atomes de carbone successifs du cycle benzénique peuvent être reliés entre eux par un pont cétalique tels que les radicaux méthylène dioxy ou éthylène dioxy extranucléaires.

5 De préférence, n est égal à 0, 1, 2 ou 3.

Parmi tous les radicaux R_1 à R_4 précités, on met en oeuvre tout préférentiellement dans le procédé de l'invention, les acides carboxyliques ou dérivés répondant à la formule générale (V) dans laquelle R_1 à R_4 représentent un radical aromatique répondant à la formule générale (V') dans laquelle :

- 10 - n est égal à 0, 1, 2 ou 3,
- Q représente l'un des groupes ou fonctions suivantes :
- . un atome d'hydrogène,
 - . un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - . un radical alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - 15 . un groupe benzoyle,
 - . un groupe -OH,
 - . un groupe -CHO,
 - . un groupe NH_2 ,
 - . un groupe NO_2 ,
 - 20 . un radical phényle,
 - . un atome d'halogène,
 - . un groupe CF_3 .

Encore plus préférentiellement, on choisit les composés de formule (V) dans laquelle les radicaux Q identiques ou différents sont un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical méthoxy, un groupe benzoyle, un groupe NO_2 .

Comme exemples de radicaux R_1 à R_4 répondant à la formule (V), on peut mentionner plus précisément les radicaux phényle, toyle ou xyle, 1-méthoxyphényle, 2-nitrophényle et les radicaux biphenyle, 1,1'-méthylènebiphenyle, 1,1'-isopropylidènebiphenyle, 1,1'-carboxybiphenyle, 1,1'-oxybiphenyle, 1,1'-iminobiphenyle : lesdits radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux Q tels que prédéfini.

R_1 à R_4 peuvent également représenter un radical hydrocarboné aromatique polycyclique ; les cycles pouvant former entre eux des systèmes ortho-condensés, ortho- et péri-condensés. On peut citer plus particulièrement, 35 un radical naphthalénique ; lesdits cycles pouvant être substitués par 1 à 4 radicaux R_0 , de préférence 1 à 3, R_0 ayant les significations énoncées

précédemment pour les substituants du radical hydrocarboné aromatique de formule générale (V').

5 Dans la formule générale (V) des acides carboxyliques, R_1 à R_4 peuvent représenter également un radical carbocyclique saturé ou comprenant 1 ou 2 insaturations dans le cycle, ayant généralement de 3 à 7 atomes de carbone, de préférence, 6 atomes de carbone dans le cycle ; ledit cycle pouvant être substitué par 1 à 5 radicaux R_0 , de préférence 1 à 3, R_0 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du radical hydrocarboné aromatique de formule générale (V').

10 Comme exemples préférés de radicaux R_1 à R_4 , on peut citer les radicaux cyclohexyle ou cyclohexène-yle, éventuellement substitué par des radicaux alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Comme mentionné précédemment, R_1 à R_4 peuvent représenter un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié.

15 Plus précisément, R_1 à R_4 représentent un radical aliphatique acyclique linéaire ou ramifié ayant de préférence de 1 à 12 atomes de carbone, saturé ou comprenant une à plusieurs insaturations sur la chaîne, généralement, 1 à 3 insaturations qui peuvent être des doubles liaisons simples ou conjuguées ou des triples liaisons.

20 La chaîne hydrocarbonée peut être éventuellement :

- interrompue par l'un des groupes suivants Z :

-O- ; -CO- ; COO- ; -NR₇- ; -CO-NR₇- ; -S- ; -SO₂- ; -NR₇-CO- ;

25 dans lesdites formules R_7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence, un radical méthyle ou éthyle,

- et/ou porteuse de l'un des substituants suivants :

-OH, -COOR₇, -CHO, -NO₂, -CN, -NH₂, -SH, -X, -CF₃,

dans ces formules, R_7 ayant la signification donnée précédemment.

30 Il est également possible de faire appel à un acide carboxylique ou dérivé de formule (V) dans laquelle R_1 à R_4 représentent un radical aliphatique acyclique, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié pouvant être éventuellement porteur d'un substituant cyclique. Par cycle, on entend un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, saturé, insaturé ou aromatique.

35 Le radical aliphatique acyclique peut être relié au cycle par un lien valentiel ou par l'un des groupes Z précités.

Comme exemples de substituants cycliques, on peut envisager des substituants cycloaliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, notamment cycloaliphatiques comprenant 6 atomes de carbone dans le cycle ou benzéniques, ces

substituants cycliques étant eux-mêmes éventuellement porteurs de 1, 2, 3, 4 ou 5 radicaux R_0 , identiques ou différents, R_0 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du radical hydrocarboné aromatique de formule générale (V').

- 5 Comme exemples de tels radicaux, on peut mentionner, entre autres, le radical benzyle.

10 Dans la formule générale (V) des acides carboxyliques, R_1 à R_4 peuvent également représenter un radical hétérocyclique, saturé ou non, comportant notamment 5 ou 6 atomes dans le cycle dont 1 ou 2 hétéroatomes tels que les atomes d'azote, de soufre et d'oxygène ; les atomes de carbone de l'hétérocycle pouvant éventuellement être substitués, dans leur totalité ou pour une partie d'entre eux seulement par des radicaux R_0 , R_0 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du radical hydrocarboné aromatique de formule générale (V').

- 15 R_1 à R_4 peuvent aussi représenter un radical hétérocyclique polycyclique défini comme étant soit un radical constitué par au moins 2 hétérocycles aromatiques ou non contenant au moins un hétéroatome dans chaque cycle et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés ou soit un radical constitué par au moins un cycle hydrocarboné aromatique ou non et au moins un hétérocycle aromatique ou non formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péri-condensés ; les atomes de carbone desdits cycles pouvant éventuellement être substitués, dans leur totalité ou pour une partie d'entre eux seulement par des radicaux R_0 , R_0 ayant les significations énoncées précédemment pour les substituants du radical hydrocarboné aromatique de formule générale (V').

- 25 A titre d'exemples de groupements R_1 à R_4 de type hétérocyclique, on peut citer entre autres, les radicaux furyle, pyrrolyle, thiényle, isoxazolyle, furazannyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrannyle et les radicaux quinolyle, naphtyridinyle, benzopyrannyle, benzofurannyle, indolyle.

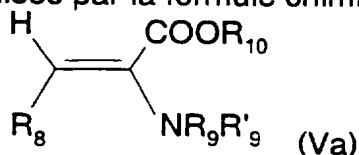
- 30 Il est également possible que parmi les radicaux R_1 à R_3 , l'un d'entre eux représente un groupement fonctionnel et l'on peut citer notamment, les groupes fonctionnels de type $NR_gR'_g$ dans lesquels R_g , R'_g , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle, un groupe benzyle ou un groupe acyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone de préférence, un groupe acétyle ou benzoyle.

Comme exemples plus spécifiques, on peut mentionner entre autres, l'acide 2-méthyl-2-buténoïque.

Une première classe de substrats auxquels s'appliquent plus
5 préférentiellement le procédé de l'invention sont les acides acryliques substitués
précurseurs d'acides aminés et/ou dérivés.

Sous le terme acides acryliques substitués, on entend l'ensemble des
composés dont la formule dérive de celle de l'acide acrylique et en substituant au
10 plus deux des atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbone éthylénique
par un groupe hydrocarboné ou par un groupe fonctionnel.

Ils peuvent être symbolisés par la formule chimique suivante :



dans ladite formule (Va) :

- R₉, R'₉, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un
15 groupe alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un
groupe phényle ou un groupe acyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone de
préférence, un groupe acétyle ou benzoyle,
- R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 12
20 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone,
un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant
de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes
de carbone,
- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou
ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

25 Comme exemples plus spécifiques de groupes R₈, on peut mentionner un
groupe alkyle tel que méthyle, éthyle, isopropyle, isobutyle ; un groupe
cycloalkyle tel que cyclopentyle, cyclohexyle ; un groupe aromatique tel que
phényle, naphtyle ou un groupe hétérocyclique tel que furyle, pyrannyle,
benzopyrannyle, pyrrolyle, pyridyle, indolyle.

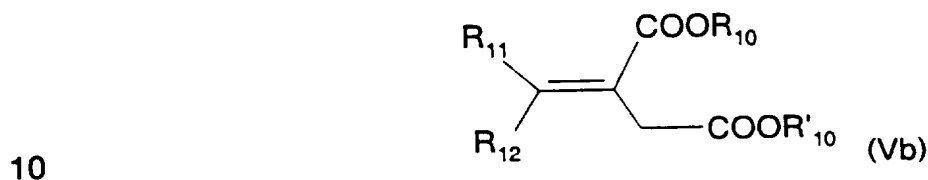
30 Le groupe R₁₀ est préférentiellement un atome d'hydrogène.

Parmi les acides acryliques substitués précurseurs d'acides aminés, on peut
citer l'acide N-acétyl α-amino β-phénylacrylique, l'acide N-benzoyl α-amino β-
phénylacrylique, dans lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué
par un ou plusieurs groupes alkyle, alcoyloxy ou hydroxy, l'acide N-acétyl α-
35 amino β-indolylacrylique, l'acide N-benzoyl α-amino β-indolylacrylique, l'acide N-
acétyl α-amino β-isobutyl acrylique.

On peut citer plus particulièrement :

- l' α -acétamidocinnamate de méthyle,
- l'acétamidoacrylate de méthyle,
- l'acide benzamidocinnamique,
- 5 - l'acide α -acétamidocinnamique.

L'invention s'applique également, tout à fait bien pour effectuer l'hydrogénation de l'acide itaconique et/ou dérivé, et plus spécifiquement aux composés répondant à la formule (Vb) :



dans ladite formule (Vb) :

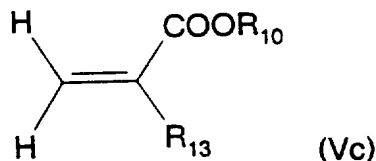
- R_{11} , R_{12} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes de carbone.
- R_{10} , R'_{10} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les substrats préférés répondent à la formule (Vb) dans laquelle R_{11} , R_{12} , 20 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et R_{10} , R'_{10} , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Comme exemples plus particuliers, on peut mentionner notamment l'acide itaconique et l'itaconate de diméthyle.

25

Le procédé de l'invention s'applique tout particulièrement à la préparation des acides arylpropioniques par hydrogénation d'un substrat répondant à la formule (Vc) :



30

dans ladite formule (Vc) :

- R_{10} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

- R₁₃ représente un groupe phényle ou naphthyle, éventuellement porteur d'un substituant ou plusieurs substituants R :

- R peut représenter R₀, l'un des groupes suivants :

5 - un groupe alkyle ou alcényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

- un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

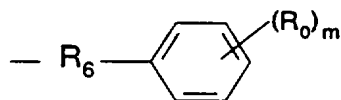
10 - un groupe acyloxy linéaire ou ramifié ayant de 2 à 8 atomes de carbone, de préférence, un groupe acétoxy,

- un groupe acylamido linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, de préférence, un groupe acétamido,

- un groupe NO₂,

15 - R peut représenter R₀', l'un des groupes plus complexes suivants :

. un groupe de formule



dans lequel :

20 - R₆ représente un lien valentiel ; un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ou l'un des groupes suivants dénommés Z :

-O- ; -CO- ; COO- ; -NR₇ ; -CO-NR₇- ; -S- ; -SO₂- ; -NR₇-CO-;

dans lesdites formules R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

25 - R₀ ayant la signification donnée précédemment,

- m est un nombre entier de 0 à 4,

Comme exemples spécifiques, on peut citer l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique (Kétoprofène®), l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique (Ibuprofène®), l'acide 2-(5-méthoxynaphtyl)propionique (Naproxène®).

30

L'hydrogénation asymétrique sélective desdits substrats est effectuée en utilisant comme catalyseurs les complexes métalliques de l'invention ligandés par les diphosphines optiquement actives de formule générale (Ia) ou (Ib).

35 Quand les complexes de l'invention diphosphine-métal de transition sont utilisés comme catalyseur d'hydrogénation asymétrique des acides carboxyliques insaturés, le produit désiré peut être obtenu avec un rendement optique élevé.

En choisissant l'un des isomères optiques de la diphosphine ayant un pouvoir rotatoire (+) ou (-), et en utilisant un complexe diphosphine-métal de transition comprenant l'isomère choisi, l'acide carboxylique insaturé est hydrogéné en un composé ayant la configuration absolue désirée, avec un rendement optique élevé.

L'hydrogénation s'effectue généralement à une température comprise entre 20 et 100°C.

La pression d'hydrogène peut être comprise entre 0,1 et 200 bar, et plus préférentiellement entre 1 et 150 bar.

Le complexe diphosphine/métal de transition est utilisé de telle manière que le rapport entre le nombre d'atomes de métal présent dans le complexe et le nombre de moles du composé à hydrogéner soit compris entre 0,1 et 0,0001.

Le procédé d'hydrogénation est mis en oeuvre, de préférence, dans un solvant organique. On fait appel à n'importe quel solvant dans la mesure où il est stable dans les conditions réactionnelles.

On a recours de préférence, à un solvant organique polaire et plus particulièrement aux solvants suivants :

- les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques et, plus particulièrement, le diéthyléther, le dipropyléther, le diisopropyléther, le dibutyléther, le méthyltertiobutyléther, le ditertiobutyléther, le diméthyléther de l'éthylèneglycol, le diméthyléther du diéthylèneglycol ; le diphenyléther, le dibenzyléther, l'anisole, le phénétol, le 1,4-diméthoxybenzène, le vétratol ; le 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane (THF)

- les alcools mono- ou polyhydroxylés et plus particulièrement, les monoalcools aliphatiques tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butanol, le sec-butanol, le tert-butanol, le pentanol, l'hexanol ; les dialcools aliphatiques tels que l'éthylène glycol, le diéthylène glycol, le propylène glycol ; les alcools cycloaliphatiques tels que le cyclopentanol, le cyclohexanol.

- les cétones aliphatiques telles que l'acétone, la méthyléthylcétone, la diéthylcétone,

- les esters aliphatiques tels que notamment l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de propyle.

La concentration du substrat dans le solvant organique varie avantageusement entre 0,01 et 1 mol/l.

On peut éventuellement ajouter, après la formation du complexe d'hydrogénation, un composé basique.

Ce composé basique peut être une base alcaline telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou bien une amine primaire, secondaire ou tertiaire, et

plus particulièrement, la pyridine, la pipéridine, la triéthylamine et de préférence, la triéthylamine.

La quantité de base ajoutée est telle que le rapport entre le nombre de moles de base et le nombre d'atome métallique présent dans le complexe
5 diphosphine/métal de transition, soit compris entre 0 et 25, de préférence, entre 0 et 12.

On donne ci-après un mode de réalisation préférentiel du procédé de l'invention.

On met en oeuvre ledit procédé dans un autoclave que l'on purge à l'aide
10 d'un gaz inerte, de préférence, l'azote. On charge de préférence, le substrat en solution dans le solvant organique, puis le catalyseur également en solution dans le solvant organique.

On remplace l'azote par l'hydrogène.

L'hydrogénation est terminée lorsque la pression d'hydrogène devient
15 stable.

Le procédé d'hydrogénation selon l'invention permet d'accéder avec des excès énantiomériques élevés, aux différents énantiomères de nombreux
20 dérivés.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

On donne ci-après un exemple de réalisation de la présente invention qui
25 est donné à titre illustratif, sans caractère limitatif.

L'exemple 1 concerne la préparation des nouvelles diphosphines optiquement actives de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthyl-norbornadiène]
(S,S) - (+) et (R,R) - (-).

Dans les exemples 2 à 4, on décrit la synthèse des catalyseurs utilisés en
30 hydrogénation.

Les exemples 5 à 13 correspondent aux exemples d'application.

EXEMPLES

35 Exemple 1 :

Phospholylithium : (III)

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 11,3 g (0,06 mol) de 1-phényl-3,4-diméthylphosphole, 0,8 g de lithium métal et 100 ml de tétrahydrofurane distillé.

Le mélange est agité sous argon pendant 2 heures, dans un bain d'eau froide.

La solution devient brune.

L'apparition du phospholylithium est contrôlée par RMN³¹P.

5 RMN³¹P = δ (THF) = 55,8 ppm.

Afin de piéger le phényllithium, on ajoute 2,7 g de chlorure d'aluminium à 0°C.

On laisse réagir 30 minutes à 0°C.

10 1-1' bisphosphole : (IV)

Au mélange précédent, on ajoute à température ambiante goutte à goutte, 6 g (0,025 mol) de diiode en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane.

Lorsque 90 % de cette solution sont introduits, on vérifie par RMN³¹P, la disparition de (III).

15 RMN³¹P = δ (THF) = - 22,4 ppm.

On extrait sous azote le 1-1' bisphosphole (IV) du milieu, à l'aide d'hexane.

Bis-[1-phospha-2.3 diphényl-4.5-diméthylbornadiène] : (I m) et (I r)

20 La solution précédente est évaporée à sec, à l'abri de l'air et portée à 140°C.

On introduit alors 8 g de diphénylacétylène et on laisse réagir pendant 15 à 20 minutes.

La disparition de (IV) est une nouvelle fois suivie par RMN³¹P.

25 Le spectre est composé de 2 singulets correspondants aux deux diastéréoisomères.

Le produit est extrait à l'éther et lavé à l'eau.

Les phases organiques sont rassemblées puis évaporées à sec.

30 Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (élution à l'hexane pour éliminer le diphénylacétylène en excès puis avec un mélange hexane/dichlorométhane : 80/20 en volume).

Le rendement global est de 30 %.

Complexe de Palladium II avec (I m) et (I r) : (VI m) et (VI r)

35 Dans un ballon de 500 ml, on introduit 5 g (8,25 mmol) de (I m) et de (I r) que l'on dissout dans 200 ml de dichlorométhane.

On ajoute alors goutte à goutte 3 g (8,25 mmol) de PdCl₂(PhCN)₂ dans 100 ml de dichlorométhane.

La réaction conduite sous argon, est immédiate.

La solution est évaporée à sec et le résidu est soumis à une chromatographie sur silice afin de séparer les deux diastéréoisomères.

On élue à l'aide de dichlorométhane pour éliminer les impuretés, puis d'un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle : 95/5 en volume pour séparer le racémique et enfin d'un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle : 80/20 en volume pour séparer le méso.

RMN³¹P = $\delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ = 81,9 ppm - isomère minoritaire correspondant au racémique.

RMN³¹P = $\delta(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ = 88,1 ppm - isomère majoritaire correspondant au méso.

Décomplexation de (VI r)

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1,5 g (0,002 mol) de (VI r) racémique et 20 ml de dichlorométhane.

On ajoute alors 0,5 g de cyanure de sodium et quelques millilitres d'eau (3 ml).

On agite vigoureusement sous argon pendant 10 à 15 minutes.

Le bis-[1-phospha-2,3 diphényl-4,5-diméthylbornadiène] (I r) est alors extrait avec du dichlorométhane.

La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium.

On récupère ainsi (I r) pur.

Le rendement global de la séparation des diastéréoisomères est de 90 %.

La caractérisation du mélange racémique (Ir) est la suivante :

RMN³¹P = $\delta(\text{CDCl}_3)$ = - 13,2 ppm.

RMN¹H = $\delta(\text{CDCl}_3)$ = 1,31(s, 6H, CH₃) ; 1,69(s, 6H, CH₃) ; 2,02-2,20 (m, 4H, CH₂ pont) ; 6,86-7,29 (m, 20H, phényles).

Complexe binucléaire de palladium II :

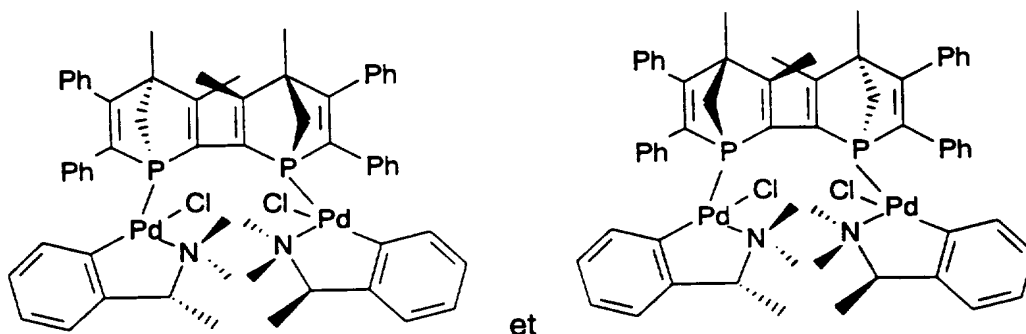
Dans 12 ml de benzène, on introduit sous azote 290 mg (0,5 mmol) de (I r) racémique et 300 mg (0,5 mmol) de (+)-di- μ -chloro-bis[(S)-N,N,-diméthyl- α -phényléthylamine-2C,N]-dipalladium II.

La complexation est rapide et suivie par RMN³¹P.

La solution brune est évaporée à sec et le résidu chromatographié pour séparer les deux diastéréoisomères (élution toluène/acétate d'éthyle : 80/20 en volume).

On récupère ainsi les deux énantiomères isolés purs sous forme de deux complexes diastéréoisomères de formule :

22



Ces énantiomères sont recouverts purs en décomplexant comme pour (VI r).
On identifie les diphosphines de formule (Ia) et (Ib) respectivement comme

suit :

- 5 $\text{RMN}^{31}\text{P} = \delta(\text{CDCl}_3) = -13,2 \text{ ppm} - [\alpha]_D = +231^\circ (c = 1, \text{C}_6\text{D}_6)$.
 $\text{RMN}^{31}\text{P} = \delta(\text{CDCl}_3) = -13,2 \text{ ppm} - [\alpha]_D = -198^\circ (c = 1, \text{C}_6\text{D}_6)$
 (avec un $[\alpha]_D$ déterminé pour une concentration de 10 mg/ml et à
 température ambiante).

10 Exemple 2 :

Dans cet exemple, on décrit la préparation d'un complexe de formule $[\text{Rh}^+(\text{COD})(\text{P}^*\text{P})]\text{PF}_6^-$ dans laquelle COD représente le 1,5-cyclooctadiène et (P^*P) représente la diphosphine de formule (Ib).

- 15 Dans un schlenk de 10 ml, on dissout, sous argon, dans 3 ml d'acétone,
 11,6 mg de $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{PF}_6$.

On ajoute alors goutte à goutte, toujours sous gaz inerte, une solution de 7,5 mg de ladite diphosphine dans l'acétone.

Après quelques minutes d'agitation, on obtient le complexe attendu.

$\text{RMN } ^{31}\text{P} : \delta = 73,8 \text{ ppm}, J(\text{Rh-P}) = 155\text{Hz}$.

20

Exemple 3 :

Dans cet exemple, on décrit la préparation d'un complexe de formule $[\text{Rh}^+(\text{COD})(\text{P}^*\text{P})]\text{PF}_6^-$ dans laquelle COD représente le 1,5-cyclooctadiène et (P^*P) représente la diphosphine de formule (Ia).

- 25 La préparation dudit complexe est effectuée selon le même mode opératoire que celui de l'exemple 2.

Exemple 4 :

- 30 Dans cet exemple, on décrit la préparation d'un complexe de formule $\text{RuBr}_2(\text{P}^*\text{P})$ dans laquelle (P^*P) représente la diphosphine de formule (Ia).

Dans un schlenk de 10 ml, on dissout sous argon, dans 2 ml d'acétone, 7,5 mg de diphosphine, 4 mg de $\text{Ru}(\text{COD})(\text{allyl})_2$.

23

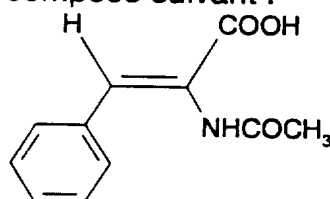
On ajoute ensuite, goutte à goutte, 0,11 ml d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique 0,29 M dans du méthanol.

On agite 30 mn à température ambiante ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) et on obtient le complexe attendu.

5 RMN ^{31}P : système AB $\delta = 98,2$ ppm, $88,1$ ppm ($J_{\text{AB}} = 21$ Hz).

Exemple 5 :

Dans cet exemple, on effectue l'hydrogénation asymétrique, à l'aide du catalyseur de l'exemple 2, du composé suivant :



10

Dans un ballon, on dissout 400 mg dudit composé dans 20 ml de méthanol.

On prépare ensuite comme proposé plus haut, le complexe 1 de l'exemple

2.

On évapore l'acétone et on dissout le résidu dans 5 ml de méthanol.

15

On introduit alors les 2 solutions dans un autoclave préalablement purgé et maintenu sous atmosphère d'azote.

Puis, on introduit l'hydrogène jusqu'à une pression de 3 atmosphères.

On agite à 20°C pendant 1 h.

On vide l'hydrogène en excès et on récupère la solution de la réaction.

20

Le solvant est évaporé et le résidu analysé en RMN ^1H pour vérifier l'avancement de la réaction.

La réaction est quantitative.

L'excès énantiomérique est déterminé par chromatographie liquide haute performance chirale (colonne chirale protéine HSA $150 \times 6,4$ mm Shandon[®]) et la configuration absolue du produit par mesure de l' α_D , par polarimétrie.

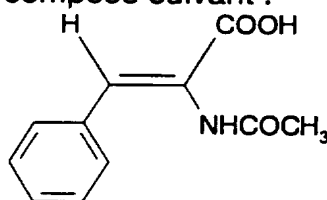
25

Avec la diphosphine (Ib), $ee \geq 98\%$, α_D (éthanol, $C = 1$) > 0 .

Exemple 6 :

Dans cet exemple, on effectue l'hydrogénation asymétrique, à l'aide du catalyseur de l'exemple 4, du composé suivant :

30



24

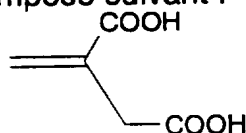
La mise en oeuvre est la même qu'avec 1. La différence réside dans le catalyseur, le temps de réaction est inférieur à 24 heures et la pression atmosphérique.

Avec la diphosphine (Ia), ee = 80 %, α_D (éthanol, C = 1) < 0.

5

Exemple 7 :

Dans cet exemple, on effectue l'hydrogénation asymétrique, à l'aide du catalyseur de l'exemple 3, du composé suivant :



10

La mise en oeuvre est identique.

On introduit 165 mg d'acide itaconique pour toujours les mêmes quantités de solvant et de catalyseur.

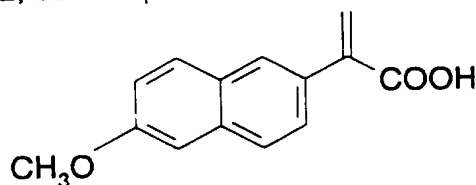
La réaction s'effectue à température ambiante, en moins de 3 heures.

Avec la diphosphine (Ia), ee = 80 %, α_D (éthanol, C = 2,16) < 0.

15

Exemple 8 :

Dans cet exemple, on effectue l'hydrogénation asymétrique, à l'aide du catalyseur de l'exemple 2, du composé suivant :



20

Dans une ampoule, on dissout 245 mg dudit composé dans 8 ml de méthanol.

On prépare ensuite, comme proposé plus haut, le complexe 1 de l'exemple 2.

On évapore l'acétone et on dissout le résidu dans 2 ml de méthanol.

25

On introduit alors cette solution dans l'ampoule, qui est elle-même placée dans l'autoclave préalablement purgé et maintenu sous atmosphère d'argon.

On introduit alors l'hydrogène jusqu'à une pression de 4 atmosphères.

On agite à 20°C pendant 2 heures.

On vide l'hydrogène en excès et on récupère la solution de la réaction.

30

La réaction est évaporée et le résidu analysé en RMN¹H pour vérifier l'avancement de la réaction.

L'avancement est de 30 %.

L'excès énantiomérique (ee) est déterminé par chromatographie liquide haute performance chirale (colonne Chiralpak -AD).

Avec la diphosphine (Ib), ee > 98 %.

5 Exemple 9 :

Dans cet exemple, on décrit la préparation d'un complexe de formule $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{P}^*\text{P})$ dans laquelle OAc représente un groupement acétate et (P^*P) la diphosphine de formule (Ib).

10 Dans un schlenk de 10 ml, on dissout sous argon 10 mg de diphosphine (Ib) et 6 mg de $\text{Ru}(\text{Me-allyl})_2(\text{COD})$ dans 2 ml d'acétone.

On ajoute alors goutte à goutte une solution de 4 mg de $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$ dans 1 ml de méthanol.

Après quelques minutes d'agitation, on ajoute un large excès d'acétate de sodium dissout dans 1 ml de méthanol et on obtient en quelques minutes
15 d'agitation le complexe attendu.

RMN^{31}P : $\delta = 107,9$ ppm

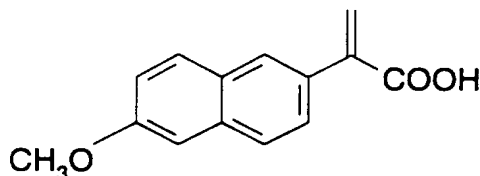
Exemple 10 :

20 Dans cet exemple, on décrit la préparation d'un complexe de formule $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{P}^*\text{P})$ dans laquelle OAc représente un groupement acétate et (P^*P) la diphosphine de formule (Ia).

La préparation dudit complexe est préparé selon le mode opératoire de l'exemple 9.

25 Exemple 11 :

Dans cet exemple, on effectue l'hydrogénation asymétrique, à l'aide du catalyseur de l'exemple 9, du composé suivant :

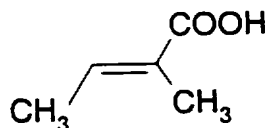


30 La mise en oeuvre est la même que dans l'exemple 8. La différence réside dans le catalyseur, le temps de réaction qui est de 12 heures et la pression de 130 atmosphères. L'avancement est de 12 %.

Avec la diphosphine (Ib), ee > 95 %.

Exemple 12 :

Dans cet exemple, on effectue l'hydrogénation asymétrique, à l'aide du catalyseur de l'exemple 10, du composé suivant :



5

Dans un ballon, on dissout 100 mg dudit composé dans 4 ml de méthanol.
On prépare ensuite comme proposé plus haut, le complexe de l'exemple 9.
On introduit alors les deux solutions dans un autoclave préalablement purgé et maintenu sous atmosphère d'azote.

10

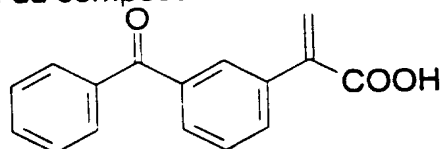
On introduit alors l'hydrogène jusqu'à une pression de 4 atmosphères.
On agite à 20°C pendant 3 heures.
On vide l'hydrogène en excès et on récupère la solution de la réaction.
La solution est évaporée et le résidu analysé en RMN¹H pour vérifier l'avancement de la réaction.

15

L'avancement est de 90 %.
L'excès énantiomérique (ee) est déterminé par chromatographie liquide haute performance chirale (colonne Chiralcel -OJ-R).
Avec la diphosphine (Ia), ee = 57 %.

Exemple 13 :

Dans cet exemple, on effectue l'hydrogénation asymétrique, à l'aide du catalyseur de l'exemple 2, du composé suivant :



25

Dans une ampoule, on dissout 270 mg dudit composé dans 8 ml de méthanol.

On prépare ensuite, comme proposé plus haut, le complexe 1 de l'exemple 2.

On évapore l'acétone et on dissout le résidu dans 3 ml de méthanol.
On introduit alors cette solution dans l'ampoule, qui est elle-même placée

30

dans l'autoclave préalablement purgé et maintenu sous atmosphère d'argon.

On introduit alors l'hydrogène jusqu'à une pression de 5 atmosphères.
On agite à 20°C pendant 2 heures.

On vide l'hydrogène en excès et on récupère la solution de la réaction.

27

La réaction est évaporée et le résidu analysé en RMN¹H pour vérifier l'avancement de la réaction.

L'avancement est de 70 %.

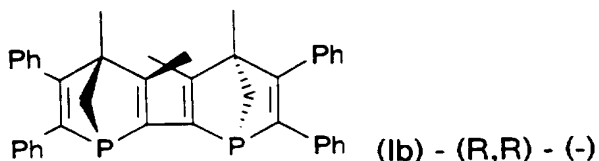
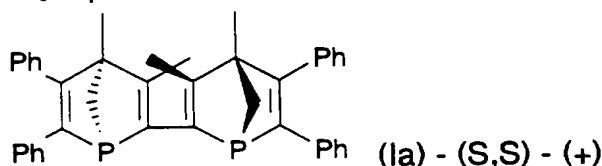
5 L'excès énantiomérique (ee) est déterminé par chromatographie liquide haute performance chirale (colonne Chiralcel -OJ-R).

Avec la disphosphine (Ib), ee > 98 %.

REVENDICATIONS

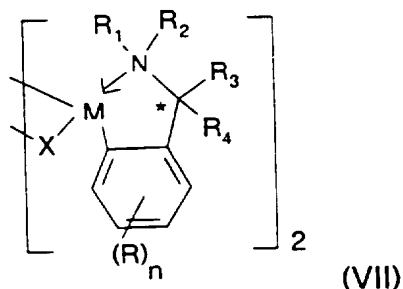
1 - Diphosphines optiquement actives de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène] répondant aux formules suivantes :

5



2 - Procédé de dédoublement du mélange racémique de bis-[1-phospha-2,3-diphényl-4,5-diméthylnorbornadiène] qui consiste à le faire réagir avec un complexe de palladium et/ou de platine comme auxiliaire chiral, dans un solvant organique formant ainsi des complexes diastéréoisomères, puis à dédouble lesdits complexes optiquement purs.

3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé par le fait que l'auxiliaire chiral répond à la formule générale (VII) :



dans ladite formule :

- 20 - M représente le palladium et/ou le platine,
- R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 10 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle ayant de 3 à 10 atomes de carbone,
- R₃ et R₄ sont différents et au moins l'un des deux représentent un atome d'hydrogène,
- 25 - R ayant la signification donnée pour R₁, R₂, R₃ et R₄,
- X représente un atome d'halogène,

- n est un nombre de 0 à 4,
- lorsque n est supérieur à 1, deux radicaux R et les 2 atomes successifs du cycle benzénique peuvent former entre eux, un cycle ayant de 5 à 7 atomes de carbone.

5

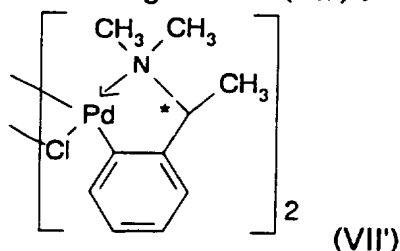
4 - Procédé selon l'une des revendications 2 et 3 caractérisé par le fait que l'auxiliaire chiral répond à la formule générale (VII) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, X représente un atome de chlore et n est égal à 0.

10

5 - Procédé selon l'une des revendications 2 et 3 caractérisé par le fait que l'auxiliaire chiral répond à la formule générale (VII) dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, X représente un atome de chlore et lorsque n est égal à 2, deux radicaux R forment un cycle benzénique.

15

6 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 4 caractérisé par le fait que l'auxiliaire chiral répond à la formule générale (VII') :



20

7 - Procédé selon l'une des revendications 2 à 6 caractérisé par le fait que la quantité de complexe des métaux précités exprimée en métal est de 0,5 à 1 atome de métal par atome de phosphore.

25

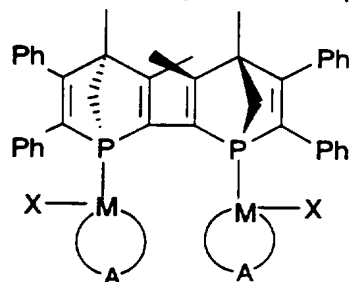
8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé par le fait que le solvant organique est choisi parmi :

- les hydrocarbures aliphatiques et plus particulièrement les paraffines tels que notamment, le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane, l'isooctane, le nonane, le décane, l'undécane, le tétradécane, l'éther de pétrole et le cyclohexane ; les
- hydrocarbures aromatiques comme notamment le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, les diéthylbenzènes, les triméthylbenzènes, le cumène, le pseudocumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso[®],

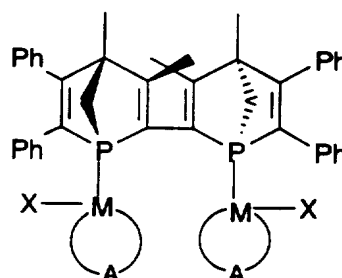
30

- les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, et l'on peut mentionner : les hydrocarbures perchlorés tels que notamment le trichlorométhane, le tétrachloroéthylène ; les hydrocarbures partiellement chlorés tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le tétrachloroéthane, le trichloroéthylène, le 1-chlorobutane, le 1,2-dichlorobutane ; le monochlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3-dichlorobenzène, le 1,4-dichlorobenzène ou des mélanges de différents chlorobenzènes.
- 9 - Procédé selon la revendication 8 caractérisé par le fait que le solvant organique est le benzène ou le toluène.
- 10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé par le fait que la concentration de la diphosphine dans le solvant réactionnel est de préférence, entre 0,05 et 1 mole/litre et encore plus particulièrement entre 0,05 et 0,2 mole/litre.
- 11 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé par le fait que la séparation est conduite à température ambiante généralement sous atmosphère contrôlée de gaz inertes, de préférence, sous azote.
- 12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé par le fait que l'on effectue la séparation des deux énantiomères par chromatographie liquide sur colonne, avec, de préférence un support en silice.
- 13 - Procédé selon la revendication 12 caractérisé par le fait que l'on élue la colonne avec un mélange de solvants appropriés, de préférence, un mélange toluène/acétate d'éthyle comprenant préférentiellement, 80 % en volume de toluène et 20 % en volume d'acétate d'éthyle.
- 14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé par le fait que l'on récupère les deux énantiomères des diphosphines purs en effectuant la solubilisation des complexes dans un solvant organique tel que, par exemple, le dichlorométhane, puis la décomplexation à l'aide d'un sel de l'acide cyanhydrique, de préférence, un sel alcalin et encore plus préférentiellement le sodium.

15 - Complexe comprenant une diphosphine optiquement active et un auxiliaire chiral caractérisé par le fait que qu'il répond à l'une des formules suivantes :



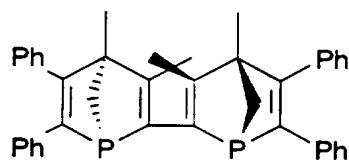
(VIII a)



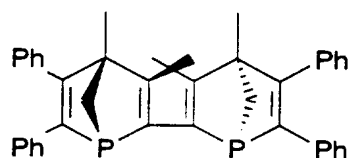
(VIII b)

5 dans lesdites formules, M représente le palladium ou le platine, X un atome d'halogène, de préférence, le chlore et A symbolise le reste d'un complexe métallique chiral répondant à l'une des formules (VII) et préférentiellement (VII') selon l'une des revendications 3 à 6.

10 16 - Complexe comprenant une diphosphine optiquement active et un métal de transition caractérisé par le fait que le ligand répond à l'une des formules suivantes :



(Ia) - (S,S) - (+)

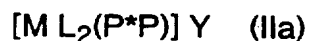


(Ib) - (R,R) - (-)

15

17 - Complexe selon la revendication 16 caractérisé par le fait que le métal de transition est choisi parmi : le rhodium, le ruthénium, le rhénium, l'iridium, le cobalt, le nickel, le platine, le palladium.

20 18 - Complexe comprenant une diphosphine optiquement active et du rhodium et/ou iridium selon l'une des revendications 16 et 17 caractérisé par le fait qu'il est représenté par les formules suivantes :



25



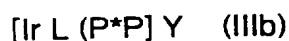
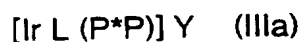
dans lesdites formules :

- (P*P) représente dans la formule (IIa) la diphosphine de formule (Ia) et dans la formule (IIb) la diphosphine de formule (Ib),
- M représente le rhodium ou l'iridium,
- Y représente un ligand anionique coordinant,
- 5 - L représente un ligand neutre.

19 - Complexe selon la revendication 18 caractérisé par le fait qu'il répond à la formule (IIa) ou (IIb) dans laquelle :

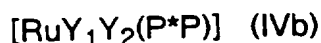
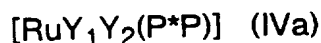
- L représente une oléfine ayant de 2 à 12 atomes de carbone et deux ligands
- 10 L peuvent être liés entre eux pour former une chaîne hydrocarbonée polyinsaturée, linéaire ou cyclique ; L représentant de préférence, le 1,5-cyclooctadiène, le norbornadiène, l'éthylène,
- Y représente un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , SbCl_6^- , BPh_4^- , ClO_4^- , CN^- , CF_3SO_3^- , halogène de préférence, Cl^- ou Br^- , un anion 1,3-dicétonate,
- 15 alkylcarboxylate, haloalkylcarboxylate avec un radical alkyle inférieure, un anion phénylcarboxylate ou phénolate dont le cycle benzénique peut être substitué par des radicaux alkyle inférieurs et/ou des atomes d'halogène.

- 20 - Complexe comprenant une diphosphine optiquement active et de l'iridium selon l'une des revendications 16 et 17 caractérisé par le fait qu'il est représenté par les formules suivantes :



- 25 dans lesdites formules, (P*P), L et Y ayant les significations données pour les formules (IIa) et (IIb).

- 21 - Complexe comprenant une diphosphine optiquement active et du ruthénium selon l'une des revendications 16 et 17 caractérisé par le fait qu'il est représenté
- 30 par les formules suivantes :



dans lesdites formules :

- 35 - (P*P) représente dans la formule (IVa) la diphosphine de formule (Ia) et dans la formule (IVb) la diphosphine de formule (Ib),
- Y_1 et Y_2 , identiques ou différents, représentent de préférence, un anion PF_6^- , PCl_6^- , BF_4^- , BCl_4^- , SbF_6^- , SbCl_6^- , BPh_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , un atome

d'halogène, plus particulièrement, chlore ou brome ou un anion carboxylate, préférentiellement, acétate, trifluoroacétate.

- 22 - Complexe comprenant une diphosphine optiquement active et du ruthénium
5 selon l'une des revendications 16 et 17 caractérisé par le fait qu'il est représenté par les formules suivantes :



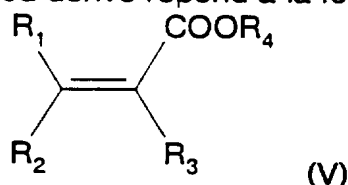
- 10 dans lesdites formules :

- (P*P) représente dans la formule (IVc) la diphosphine de formule (Ia) et dans la formule (IVd) la diphosphine de formule (Ib),
- Ar représente le benzène, le p-méthylisopropylbenzène, l'hexaméthylbenzène,
- 15 - Y₁ représente un atome d'halogène, de préférence, chlore ou brome,
- Y₂ représente un anion de préférence, PF₆⁻, PCl₆⁻, BF₄⁻, BCl₄⁻, SbF₆⁻, SbCl₆⁻, BPh₄⁻, ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻.

- 23 - Procédé de préparation d'un complexe selon l'une des revendications 16 à 22 caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir une diphosphine de formule (Ia) ou (Ib) avec le composé de métal de transition, dans un solvant organique approprié.

- 24 - Procédé de préparation d'un acide carboxylique et/ou dérivé, optiquement actif caractérisé par le fait que l'on effectue l'hydrogénation asymétrique d'un acide carboxylique α,β-insaturé et/ou de ses dérivés en présence d'une quantité efficace d'un complexe métallique comprenant à titre de ligand, la diphosphine optiquement active de formule (Ia) ou (Ib) et un métal de transition.

- 25 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique α,β-insaturé et/ou dérivé répond à la formule générale suivante :



dans ladite formule (V) :

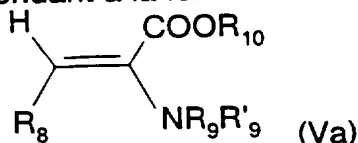
- R₁, R₂, R₃ et R₄, représentent un atome d'hydrogène ou n'importe quel groupe hydrocarboné, dans la mesure où :

- . si R_1 est différent de R_2 et différent d'un atome d'hydrogène alors R_3 peut être n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par \mathcal{R} ,
 . si R_1 ou R_2 représente un atome d'hydrogène et si R_1 est différent de R_2 , alors R_3 est différent d'un atome d'hydrogène et différent de $-\text{COOR}_4$,
 5 . si R_1 est identique à R_2 et représente n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par \mathcal{R} alors R_3 est différent de $-\text{CH}-(\mathcal{R})_2$ et différent de $-\text{COOR}_4$,
 - l'un des groupes R_1 , R_2 et R_3 pouvant représenter un groupe fonctionnel.

- 10 26 - Procédé selon la revendication 25 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique α,β -insaturé et/ou dérivé répond à la formule (V) dans laquelle les radicaux R_1 à R_4 identiques ou différents représentent un radical hydrocarboné éventuellement substitué ayant de 1 à 20 atomes de carbone qui peut être un radical aliphatique acyclique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié ; un radical
 15 carbocyclique ou hétérocyclique saturé, insaturé ou aromatique, monocyclique ou polycyclique ; un radical aliphatique saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, porteur d'un substituant cyclique.

- 20 27 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique mis en oeuvre est un acide acrylique substitué précurseur d'un aminoacide.

- 25 28 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique mis en oeuvre est un acide acrylique substitué précurseur d'un aminoacide et/ou dérivé répondant à la formule suivante :



dans ladite formule (Va) :

- R_9 , R'_9 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un
 30 groupe phényle ou un groupe acyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone de préférence, un groupe acétyle ou benzoyle,
 - R_8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant

35

de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes de carbone,

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

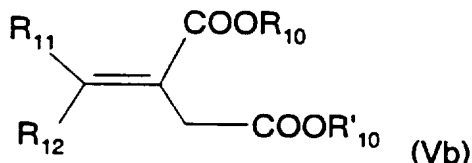
5

29 - Procédé selon la revendication 27 et 28 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique mis en oeuvre est l'acide N-acétyl α -amino β -phénylacrylique, l'acide N-benzoyl α -amino β -phénylacrylique, dans lesquels le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle, alcoyloxy ou hydroxy, l'acide N-acétyl α -amino β -indolylacrylique, l'acide N-benzoyl α -amino β -indolylacrylique, l'acide N-acétyl α -amino β -isobutyl acrylique.

10

30 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique mis en oeuvre est l'acide itaconique et/ou dérivé répondant à la formule suivante :

15



dans ladite formule (Vb) :

- R₁₁, R₁₂, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes de carbone.

- R₁₀, R'₁₀, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

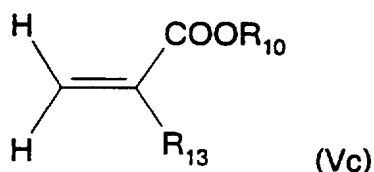
20

25

31 - Procédé selon la revendication 30 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique mis en oeuvre est l'acide itaconique ou l'itaconate de diméthyle.

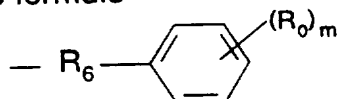
32 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique mis en oeuvre est un acide arylpropionique et/ou dérivé répondant à la formule suivante :

30



dans ladite formule (Vc) :

- R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.
- R₁₃ représente un groupe phényle ou naphthyle, éventuellement porteur d'un substituant ou plusieurs substituants R :
- R peut représenter R₀, l'un des groupes suivants :
 - un groupe alkyle ou alcényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - un groupe acyloxy linéaire ou ramifié ayant de 2 à 8 atomes de carbone, de préférence, un groupe acétoxy,
 - un groupe acylamido linéaire ou ramifié ayant de 1 à 8 atomes de carbone, de préférence, un groupe acétamido,
 - un groupe NO₂,
- R peut représenter R_{0'}, l'un des groupes plus complexes suivants :
 - . un groupe de formule



dans lequel :

- R₆ représente un lien valentiel ; un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ou l'un des groupes suivants dénommés Z :
- O- ; -CO- ; COO- ; -NR₇ ; -CO-NR₇- ; -S- ; -SO₂- ; -NR₇-CO-;
- dans lesdites formules R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- R₀ ayant la signification donnée précédemment,
- m est un nombre entier de 0 à 4,

30

33 - Procédé selon la revendication 32 caractérisé par le fait que l'acide carboxylique mis en oeuvre est l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique, l'acide 2-(5-méthoxynaphtyl)propionique.

35

34 - Procédé selon l'une des revendications 24 à 33 caractérisé par le fait que l'hydrogénation s'effectue généralement à une température comprise entre 20 et 100°C.

35 - Procédé selon l'une des revendications 24 à 34 caractérisé par le fait que la pression d'hydrogène peut être comprise entre 0,1 et 200 bar, et plus préférentiellement entre 1 et 150 bar.

5

36 - Procédé selon l'une des revendications 24 à 35 caractérisé par le fait que l'on met en oeuvre au moins un complexe selon l'une des revendications 15 à 23.

10

37 - Procédé selon l'une des revendications 24 à 36 caractérisé par le fait que le rapport entre le nombre d'atomes de métal présent dans le complexe et le nombre de moles du composé à hydrogéner est compris entre 0,1 et 0,0001.

15

38 - Procédé selon l'une des revendications 24 à 37 caractérisé par le fait que l'on ajoute, après la formation du complexe d'hydrogénation, un composé basique.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 95/01716

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07F9/6568 C07F15/00 C07C51/36 C07B53/00 C07C57/00 //C07M7:00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07F C07C C07B		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BULL. SOC. CHIM. FR. (BSCFAS,00378968);92; VOL.129 (1); PP.1-8, EC. POLYTECH.;LAB. CHIM. PHOSPHORE MET. TRANSITION; PALAISEAU; 91128; FR. (FR), BEVIERRE M O ET AL 'Mechanism of the thermal tetramerization of phospholes' cité dans la demande voir le document en entier -----	1-38
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">12 Avril 1996</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">19.04.1996</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Beslier, L</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/FR 95/01716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 6 C07F9/6568 C07F15/00 C07C51/36 C07B53/00 C07C57/00
 //C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F C07C C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BULL. SOC. CHIM. FR. (BSCFAS,00378968);92; VOL.129 (1); PP.1-8, EC. POLYTECH.;LAB. CHIM. PHOSPHORE MET. TRANSITION; PALAISEAU; 91128; FR. (FR), BEVIERRE M O ET AL 'Mechanism of the thermal tetramerization of phospholes' cited in the application see the whole document -----	1-38

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 1996

Date of mailing of the international search report

19.04.96

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L